

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 31 JAN 2005

WIPO PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 12075	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/AT 03/0306	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 09.10.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 10.10.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/00		
Anmelder GEBRO PHARMA GMBH et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.



2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

- ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 5 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 17.03.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 28.01.2005
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Sindel, U Tel. +49 89 2399-7064 

BEST AVAILABLE COPY
BEST AVAILABLE COPY

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-9 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-16 eingegangen am 29.05.2004 mit Schreiben vom 26.05.2004

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz**, ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|---|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-8
Nein: Ansprüche 9-16 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-8
Nein: Ansprüche 9-16 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche 1-16
Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Es wird auf das folgende Dokument verwiesen:

D1: WO 01/60394

Punkt V

1) Neuheit

Der Inhalt der Patentansprüche 9-16 ist nicht neu im Sinne des Artikels 33(2) PCT.

D1 offenbart bereits die Verwendung eines Puffers auf Basis von Apfelsäure zur Herstellung einer nasal applizierbaren Zubereitung mit Desmopressin als Wirkstoff (siehe Anspruch 1). Die nasale Zubereitung wie auch das Verfahren zur Herstellung derselben sind ebenfalls beschrieben (siehe Beispiel 2).

2) Erfinderische Tätigkeit

Der Inhalt der Patentansprüche 1-8 umfaßt keine erfinderische Tätigkeit im Sinne des Artikels 33(3) PCT.

Das der Anmeldung zugrundeliegende Problem ist die Bereitstellung einer nasalen Zubereitung mit verbesserter Cilienveträglichkeit.

Die dargestellte Lösung beinhaltet die Verwendung eines Puffers auf Basis von Apfelsäure.

Nächster Stand der Technik ist D1. Hier wird erwähnt, daß durch die Verwendung der Apfelsäure die nasale Zubereitung freigehalten werden kann von Konservierungsmitteln, ohne daß die Stabilisierung des Wirkstoffes leidet (siehe Seite 2, Zeilen 9-13). Allgemein ist bekannt, daß die Schädigung des Ciliarapparates von Konservierungsmitteln wie Benzalkoniumchlorid hervorgerufen wird. Somit wäre der Fachmann motiviert gewesen, zur Lösung des Problems eine konservierungsmittelfreie und mit Apfelsäure gepufferte nasale Zubereitung herzustellen.

Die Zubereitung gemäß Anspruch 1 enthält jedoch ausdrücklich das Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid, eventuell kombiniert mit anderen Konservierungsstoffen, und steht somit im Widerspruch zu den zu erwartenden Maßnahmen.

Somit umfaßt der Inhalt der Ansprüche 1-8 eine erfinderische Tätigkeit.

3) Industrielle Anwendbarkeit

Der Inhalt der Ansprüche 1-16 ist industriell anwendbar im Sinne des Artikels 33(4) PCT.

Patentansprüche:

1

5

10

15

20

25

30

35

1. Verwendung eines Puffers auf Basis von Äpfelsäure für die Herstellung einer nasal applizierbaren - eine wesentlich verbesserte Cilienveträglichkeit aufweisenden - pharmazeutischen Zubereitung auf Basis einer zumindest teilweise wässrigen, zumindest einen an sich bekannten schleimhaut-resorbierbaren und/oder lokal wirkenden pharmazeutischen Wirkstoff, zumindest ein Konservierungsmittel, welches durch Benzalkoniumchlorid allein oder zusammen mit zusätzlichen Konservierungsstoffen gebildet ist, zumindest einen den pH-Wert auf 4 bis 6 bzw. auf etwa 5 haltenden Puffer sowie weiters zumindest ein Osmotikum und/oder zumindest ein Netzmittel, enthaltenden Lösung, Emulsion od.dgl., mit der Maßgabe, dass der Puffer auf Basis von Äpfelsäure - bei sonstiger Beibehaltung der für die jeweilige pharmazeutische Zubereitung vorgesehenen Zusammensetzungs-, Konzentrations- und Mengenverhältnisse - anstelle eines in der pharmazeutischen Zubereitung bisher eingesetzten Puffers auf Basis von Citrat(en), Phosphat(en) und/oder Acetat(en) - dasselbe (dieselben) teilweise oder vollständig ersetzend - eingesetzt wird.
2. Verwendung eines Puffers auf Basis von Äpfelsäure nach Anspruch 1, mit der Maßgabe, dass der Äpfelsäure-Puffer in derselben in einer Konzentration im Bereich von 1 bis 5 mM/l, jeweils bezogen auf die gesamte pharmazeutische Zubereitung, vorliegt, für den im Anspruch 1 genannten Zweck.
3. Verwendung eines Puffers auf Basis von Äpfelsäure nach Anspruch 1 oder 2, mit der Maßgabe, dass der Äpfelsäure-Puffer mit Natrium als Gegenion gebildet ist, für den im Anspruch 1 genannten Zweck.
4. Verwendung eines Puffers auf Basis von Äpfelsäure nach einem der Ansprüche 1 bis 3, mit der Maßgabe, dass die Zubereitung als Osmotikum Natriumchlorid enthält, für den im Anspruch 1 genannten Zweck.
5. Verwendung eines Puffers auf Basis von Äpfelsäure nach einem der Ansprüche 1 bis 4, mit der Maßgabe, dass die Zubereitung
 - zumindest ein Allergiemittel, wie z.B. Levocabastin, Azelastin oder Cromoglicinsäure,
 - zumindest ein Sympathomimetikum bzw. Schnupfenmittel, wie z.B. Xylometazolin, Tetrazolin, Indanazolin, Phenylephrin, Naphazolin, Tramazolin, Oxymetazolin,

- 2 -

- 1 - zumindest ein Corticoid, wie z.B. Beclometason oder Triamcinolon, und/oder
- zumindest ein Peptid bzw. Hormon, wie z.B. Calcitonin, Desmopressin, Gonadorelin,
Buserelin, Nafarelin oder Oxytocin,
als aktive(n) Wirkstoff(e) enthält, für den im Anspruch 1 genannten Zweck.

5 6. Verwendung eines Puffers auf Basis von Äpfelsäure

in einer zumindest teilweise wässrigen, zumindest einen an sich bekannten
schleimhaut-resorbierbaren und/oder lokal wirkenden pharmazeutischen Wirkstoff,
zumindest ein durch Benzalkoniumchlorid allein oder zusammen mit anderen
10 Konservierungsmitteln gebildetes Konservierungsmittel, zumindest einen den pH-Wert
auf 4 bis 6 bzw. auf etwa 5 haltenden Puffer, sowie vorzugsweise weiters zumindest
ein Osmotikum und/oder zumindest ein Netzmittel, enthaltenden, die Basis für eine
nasal applizierbare pharmazeutische Zubereitung bildenden Lösung, Emulsion od.dgl.
als Ersatz für die in bisher bekannten, für derartige Zubereitungen vorgesehenen
15 Lösungen, Emulsionen od.dgl. enthaltenen Puffer auf Basis von Citrat(en),
Phosphat(en) und/oder Acetat(en) zum Zwecke der Herstellung einer derartigen nasal
applizierbaren pharmazeutischen Zubereitung mit wesentlich verbesserter
Cilienvträglichkeit.

20 7. Verwendung eines Äpfelsäure-Puffers mit der Maßgabe bzw. mit den Maßgaben,

- dass er mit Natrium als Gegenion gebildet ist und/oder
- dass er in einer Konzentration im Bereich von 1 bis 5 mM/l, bezogen auf die
Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung, eingesetzt wird und/oder
25 - dass er zusammen mit Natriumchlorid als Osmotikum eingesetzt wird,
für den im Anspruch 6 genannten Zweck.

8. Verwendung eines Äpfelsäure-Puffers mit der Maßgabe, dass er zusammen mit

- 30 - zumindest einem Allergiemittel, wie z.B. Levocabastin, Azelastin, Cromoglicinsäure,
- zumindest einem Sympathomimetikum bzw. Schnupfenmittel, wie z.B.
Xylometazolin, Tetrazolin, Indanazolin, Phenylephrin, Naphazolin, Tramazolin,
Oxymetazolin,
- zumindest einem Corticoid, wie z.B. Beclometason oder Triamcinolon, und/oder
35 - zumindest einem Peptid bzw. Hormon, wie z.B. Calcitonin, Desmopressin,
Gonadorelin, Buserelin, Nafarelin oder Oxytocin
eingesetzt wird, für den im Anspruch 6 genannten Zweck, gegebenenfalls unter
Bedachtnahme auf mindestens eine der Maßgaben des Anspruches 7.

- 1 9. Verfahren zur Herstellung einer nasal applizierbaren pharmazeutischen Zubereitung
auf Basis einer zumindest teilweise wässrigen, zumindest einen an sich bekannten
schleimhaut-resorbierbaren und/oder lokal wirkenden pharmazeutischen Wirkstoff,
5 zumindest ein durch Benzalkoniumchlorid allein oder zusammen mit anderen
Konservierungsstoffen gebildetes Konservierungsmittel, zumindest einen den pH-Wert
auf 4 bis 6 bzw. auf etwa 5, haltenden Puffer, sowie weiters zumindest ein Osmotikum
und/oder zumindest ein Netzmittel enthaltenden Lösung, Emulsion od.dgl., für die
Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch
10 gekennzeichnet, dass für den Erhalt einer derartigen Zubereitung mit
wesentlich verbesserter Cilienveträglichkeit
- bei der Bereitung der der Zubereitung zugrundeliegenden Lösung, Emulsion od.dgl.
unter Beibehaltung der für die pharmazeutische Zubereitung jeweils vorgesehenen
Zusammensetzungs-, Konzentrations- und Mengenverhältnisse von Wirkstoff(en),
15 Konservierungsmittel(n), insbesondere Benzalkoniumchlorid, sowie Osmotikum(a)
und/oder Netzmittel(n), anstelle eines in der Zubereitung bisher eingesetzten Puffers
auf Basis von Citrat(en), Phosphat(en) und/oder Acetat(en), - dasselbe (dieselben)
teilweise oder vollständig ersetzend - ein Puffer auf Basis von Äpfelsäure eingesetzt
wird.
- 20 10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass
- ein Äpfelsäure-Puffer eingesetzt wird, der mit Natrium als Gegenion gebildet ist,
und/oder
 - der Äpfelsäure-Puffer in einer Konzentration im Bereich von 1 bis 5 mM/l, jeweils
25 bezogen auf die gesamte pharmazeutische Zubereitung, eingesetzt wird,
und/oder
 - als Osmotikum Natriumchlorid eingesetzt wird.
- 30 11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass
die pharmazeutische Zubereitung unter Einsatz von
- zumindest einem Allergiemittel, wie z.B. Levocabastin, Azelastin oder
Cromoglicinsäure,
 - zumindest einem Sympathomimetikum bzw. Schnupfenmittel, wie z.B.
35 Xylometazolin, Tetrazolin, Indanazolin, Phenylephrin, Naphazolin, Tramazolin oder
Oxymetazolin,
 - zumindest einem Corticoid, wie z.B. Beclometason oder Triamcinolon, und/oder
 - zumindest einem Peptid bzw. Hormon, wie z.B. Calcitonin, Desmopressin,

1 als aktive(r) Wirkstoff(e) hergestellt wird.

12. Nasal applizierbare pharmazeutische Zubereitung auf Basis einer wässrigen,
zumindest einen an sich bekannten schleimhaut-resorbierbaren und/oder lokal
5 wirkenden pharmazeutischen Wirkstoff, zumindest ein durch Benzalkoniumchlorid
allein oder zusammen mit anderen Konservierungsstoffen gebildetes
Konservierungsmittel, zumindest einen den pH-Wert auf 4 bis 6 bzw. auf etwa 5
haltenden Puffer sowie weiters zumindest ein Osmotikum und/oder zumindest ein
Netzmittel, enthaltenden Lösung, Emulsion od.dgl.

10 dadurch gekennzeichnet,

dass die Zubereitung eine wesentlich verbesserte Cilienveträglichkeit dadurch
aufweist, dass in derselben bzw. in der ihr zugrundeliegenden Lösung, Emulsion
od.dgl. unter Beibehaltung der für die pharmazeutische Zubereitung jeweils
vorgesehenen Zusammensetzungs-, Konzentrations- und Mengenverhältnisse von
15 Wirkstoff(en), Konservierungsmittel(n), Osmotikum(a) und Netzmittel(n) anstelle eines
in der pharmazeutischen Zubereitung bisher eingesetzten Puffers auf Basis von
Citrat(en), Phosphat(en) und/oder Acetat(en) - dasselbe (dieselben) teilweise oder
vollständig ersetzend - ein Puffer auf Basis von Äpfelsäure enthalten ist.

20 13. Zubereitung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass der
Äpfelsäure-Puffer in derselben in einer Konzentration im Bereich von 1 bis 5 mM/l,
jeweils bezogen auf die gesamte pharmazeutische Zubereitung, vorliegt.

25 14. Zubereitung nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet,
dass der Äpfelsäure-Puffer mit Natrium als Gegenion gebildet ist.

15. Zubereitung nach einem der Ansprüche 12 bis 14, dadurch
30 gekennzeichnet, dass sie als Osmotikum Natriumchlorid enthält.

16. Zubereitung nach einem der Ansprüche 12 bis 15, dadurch
35 gekennzeichnet, dass sie
- zumindest ein Allergiemittel, wie z.B. Levocabastin, Azelastin oder
Cromoglicinsäure,
- zumindest ein Sympathomimetikum bzw. Schnupfenmittel, wie z.B. Xylometazolin,
Tetrazolin, Indanazolin, Phenylephrin, Naphazolin, Tramazolin, Oxymetazolin,
- zumindest ein Corticoid, wie z.B. Beclometason oder Triamcinolon, und/oder

- 5 -

- 1 - zumindest ein Peptid bzw. Hormon, wie z.B. Calcitonin, Desmopressin, Gonadorelin, Buserelin, Nafarelin oder Oxytocin, als aktive(n) Wirkstoff(e) enthält.

5.

10

15

20

25

30

35

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/AT2003/000306



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 12075	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/AT2003/000306	International filing date (day/month/year) 09 October 2003 (09.10.2003)	Priority date (day/month/year) 10 October 2002 (10.10.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/00		
Applicant GEBRO PHARMA GMBH		

<p>1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p>3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>5</u> sheets, as follows:</p> <p><input type="checkbox"/> sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).</p> <p><input type="checkbox"/> sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).</p>	
<p>4. This report contains indications relating to the following items:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. I Basis of the report</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. II Priority</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. IV Lack of unity of invention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VI Certain documents cited</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VII Certain defects in the international application</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VIII Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 17 March 2004 (17.03.2004)	Date of completion of this report 28 January 2005 (28.01.2005)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/AT2003/000306

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This report is based on translations from the original language into the following language _____, which is language of a translation furnished for the purpose of:

- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

☒ The international application as originally filed/furnished

☒ the description:

pages _____ 1-9 _____, as originally filed/furnished

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☒ the claims:

pages _____, as originally filed/furnished

pages* _____, as amended (together with any statement) under Article 19

pages* _____ 1-16 _____ received by this Authority on _____ 29 May 2004 (29.05.2004)

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ the drawings:

pages _____, as originally filed/furnished

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/figs _____

☐ the sequence listing (*specify*): _____

☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/figs _____

☐ the sequence listing (*specify*): _____

☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): _____

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/AT 03/00306

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-8	YES
	Claims	9-16	NO
Inventive step (IS)	Claims	1-8	YES
	Claims	9-16	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-16	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following document:

D1: WO 01/60394

1. Novelty

The subject matter of claims 9 to 16 is not novel within the meaning of PCT Article 33(2).

D1 discloses the use of a buffer based on maleic acid for producing a nasally applicable preparation with desmopressin as active substance (see claim 1). The nasal preparation and the method of producing it are likewise described (see example 2).

2. Inventive step

The subject matter of claims 9 to 16 does not involve an inventive step within the meaning of PCT Article 33(3).

The problem addressed by the application is the production of a nasal preparation which is better tolerated by the cilia.

The proposed solution involves the use of a buffer based on maleic acid.

The closest prior art is represented by D1, which mentions that the use of maleic acid enables the nasal preparation to be kept free of preservatives, without impairing the stabilizing of the active substance (see page 2, lines 9 to 13). It is generally known that preservatives such as benzalkonium chloride cause damage to the cilia apparatus. Thus a person skilled in the art would be prompted to produce a preservative-free nasal preparation buffered with maleic acid in order to solve the problem of interest.

However, the preparation according to claim 1 expressly contains the preservative benzalkonium chloride, possibly combined with other preservatives, and thus runs counter to expectations.

Therefore the subject matter of claims 1 to 8 involves an inventive step.

3. Industrial applicability

The subject matter of claims 1 to 16 has industrial applicability within the meaning of PCT Article 33(4).

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.